

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII
Année 1971

N°

166

T H E S E

pour le

D O C T O R A T en M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

DUBOIS Alain, Tell, Charles

né le 7 Novembre 1945 - PARIS 14ème

- Ancien Externe des Hôpitaux de Paris -

Présentée et soutenue publiquement le 19

H E M O L Y S E M E D I C A M E N T E U S E A I G U E

P A R D E F I C I T E N

G L U C O S E - 6 - P H O S P H A T E

D E S H Y D R O G E N A S E

(A propos d'une Observation)

Président : Mr. JEAN BERNARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE SAINT-LOUIS

PARIS VII
Année 1971

N°

T H E S E
pour le
D O C T O R A T en M E D E C I N E
(Diplôme d'Etat)

par
DUBOIS Alain, Tell, Charles
né le 7 Novembre 1945 - PARIS 14ème
- Ancien Externe des Hôpitaux de Paris -
Présentée et soutenue publiquement le 19

H E M O L Y S E M E D I C A M E N T E U S E A I G U E
PAR D E F I C I T E N
G L U C O S E - 6 - P H O S P H A T E
D E S H Y D R O G E N A S E

(A propos d'une Observation)

Président : Mr. JEAN BERNARD, Professeur

RECEIVED BY THE UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY

1971
1971

THE
BOOK IS
NOT TO BE
(MAY 1971)

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
100 St. George Street, 4th Floor
Toronto, Ontario M5S 1A5
- 416-978-2000 ext. 2222
- 416-978-2000 ext. 2222

UNIVERSITY OF TORONTO LIBRARY
100 St. George Street, 4th Floor
Toronto, Ontario M5S 1A5
- 416-978-2000 ext. 2222
- 416-978-2000 ext. 2222
(A copy of the presentation)



Presented by: Mr. John R. ...

A Monsieur le Professeur JEAN BERNARD

Médecin des Hôpitaux

Il m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Maître de Conférences Agrégé Yves NAJEAN
Biologiste des Hôpitaux de Paris.

Qu'Il trouve ici l'expression de ma
gratitude et de mon respect, d'avoir
accepté la correction de cette Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé Claude ALBAHARY.

Qu'il trouve ici l'expression de ma
profonde reconnaissance pour m'avoir
confié le sujet de cette Thèse.

A mes PARENTS

A ma FAMILLE

INTRODUCTION

I N T R O D U C T I O N

Dès 1927 CORDES (24) rapporte des observations d'anémies hémolytiques sévères après ingestion de Pamaquine, médicament qui venait juste d'être introduit dans le traitement du paludisme, par MUHLENS (51) la même année. L'hémolyse fut alors considérée comme un phénomène "immunologique".

Il fallut attendre l'introduction d'une nouvelle 8 amino-quinoléine, en 1950, (Primaquine), pour que des études sérieuses commencent à porter leurs fruits.

Les premiers pas dans la découverte du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), furent faits en 1954 par DERN (29), qui affirma que la cause primaire devait être inhérente au globule rouge lui-même, par une propriété anormale de ce dernier.

A cette même époque BEUTLER, par marquage des hématies au Fe59, constatait que l'hémolyse se limitait aux seules cellules âgées et évoquait un déficit enzymatique probable.

Continuant ces recherches BEUTLER et ALVING (2-8) constatent une diminution du taux de Glutathion réduit des cellules sanguines, et surtout la chute abrupte précédant la crise hémolytique, ainsi que son instabilité in vitro en présence d'un agent oxydant : l'acétylphénylhydrazine. BEUTLER attacha son nom à ce test de la stabilité du glutathion.

En 1956 CARSON (22) découvrait enfin la cause primaire du trouble intra-corpusculaire, en mesurant l'activité de la G6PD.

Depuis, de nombreux travaux et des revues générales ont précisé les modalités du déficit enzymatique des globules rouges en G6PD (12-13-65).

L'observation que nous rapportons est, pour l'essentiel, une illustration supplémentaire de ce type d'Anémie Hémolytique Aiguë constitutionnelle.

B I O C H I M I E

R A P P E L B I O C H I M I Q U E

Le fait physiopathologique évident d'un érythrocyte déficient en Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase est sa lyse. Cette constatation a amené les auteurs à s'interroger sur la cause de cette mort. S'agissait-il d'une accélération des processus habituels de destruction d'un globule rouge ? Un mécanisme plus particulier intervenait-il en cette occurrence ?

Une très forte concentration de travaux s'est faite sur cet angle particulier de la maladie. Les résultats constatés furent souvent contradictoires.

Aussi, pour comprendre le trouble qui intervient dans cette maladie, est-il nécessaire de rappeler la physiologie de l'hématie normale.

Métabolisme du globule rouge

Le globule rouge, arrivé à maturité, est une cellule sans noyau, sans ribosomes, sans mitochondries, et sans appareil de Golgi. Il a par conséquent un métabolisme très réduit car il n'a ni Acide DésoxyriboNucléique, ni Acide RiboNycléique, ni cycle de Krebs et système des cytochromes (48).

Pour survivre pendant 120 jours et remplir convenablement son rôle de transporteur d'oxygène, il doit cependant d'une part trouver l'énergie nécessaire au maintien du gradient sodium-potassium intraérythrocytaire et aux quelques synthèses qu'il effectue (glutathion, pyridines nucléotides), d'autre part acquérir un potentiel réducteur capable de maintenir l'hémoglobine sous forme réduite et de protéger les groupements sulfhydriles des enzymes, de l'hème et de sa membrane.

La seule source importante d'énergie utilisée par le globule rouge est le GLUCOSE. Le globule rouge n'ayant pas les enzymes du cycle citrique, il ne métabolise ce dernier que jusqu'au stade de l'acide pyruvique et lactique.

D'autres substrats tels que l'inosine, le fructose, le manose, le galactose, peuvent être utilisés mais ces derniers ne se trouvent jamais en quantité suffisante pour constituer une source d'énergie valable.

La glycolyse est donc essentielle dans le globule rouge. Elle se fait par une série de réactions en chaîne par l'intermédiaire de nombreuses enzymes et suivant deux voies (52) :

- une voie dite principale ; 90 % du glucose l'emprunte, c'est la voie d'Embden-Meyerhof ou voie anaérobie (Tableau I).

- une voie dite secondaire ; 10 % environ du glucose est métabolisé par celle-ci. C'est la voie des pentoses, dite encore shunt des hexoses monophosphates ou voie de Dickens-Horecker, ou voie aérobie (Tableau II).

La première étape de la glycolyse est la transformation du glucose en glucose-6-phosphate, transformation catalysée par l'hexokinase et nécessitant la présence d'une molécule d'Adénosine TriPhosphate. Le glucose-6-phosphate formé, est au carrefour des deux voies métaboliques, ci-dessus énumérées.

Dans la voie d'Embden-Meyerhof, après l'isomérisation du glucose-6-phosphate en fructose-6-phosphate, une deuxième molécule d'ATP est nécessaire pour former du fructose-1-6-diphosphate. Mais le globule rouge sera largement payé de ce double investissement en molécules riches en énergie, puisqu'après, une phosphorylation oxydative permet la formation d'une liaison riche à partir de simple phosphore

inorganique en présence d'une enzyme, la Glyceraldéhyde phosphate déshydrogénase. Deux kinases, la phosphoglycérate kinase et la pyruvate kinase, vont alors libérer à partir de ces esters diphosphates, 4 molécules d'ATP. Le bilan de cette voie anaérobie est donc positif. Pour chaque molécule de glucose dégradée par cette voie, 4 molécules d'ATP sont libérées, ce qui se traduit par un gain final de deux moles d'ATP, compte tenu du double investissement du départ. En plus, 2 molécules de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD) sont réduites en NADH₂ au niveau de la glyceraldéhyde phosphate déshydrogénase. Ces molécules peuvent être réoxydées lors du passage du pyruvate au lactate, mais peuvent aussi rester disponibles pour la réduction de la méthémoglobine.

La fonction principale de la voie des PENTOSEs, qui nous intéresse plus directement ici, est la réduction du NADP en NADPH₂. Le NADPH₂ est le coenzyme de la glutathion réductase, enzyme qui permet la réduction du glutathion oxydé en glutathion réduit. Cette réduction du glutathion est capitale, et par là la voie des pentoses, puisque le glutathion réduit est un des principaux facteurs du potentiel réducteur de l'érythrocyte (Tableau III).

La voie des pentoses est également une source de ribose-5-phosphate qui servira à la synthèse des pyridines nucléotides et de l'ATP.

Les deux voies de la glycolyse ont donc chacune leur rôle, celle d'Embden-Meyerhof fournit de l'énergie, celle des Pentoses représente le potentiel réducteur.

Les Enzymes Erythrocytaires, et leur déficit.

On comprend ainsi les conséquences importantes d'une glycolyse perturbée, par arrêt ou diminution seulement d'une de ses étapes lors d'un déficit enzymatique (11).

Les enzymes qui catalysent les différentes étapes métaboliques de la glycolyse, sont des protéines synthétisées chacune sous un contrôle génétique. La synthèse se fait uniquement dans l'érythroblaste.

Les déficits enzymatiques héréditaires peuvent être soit d'ordre quantitatif par défaut de production dû à une mutation intéressant le gène de débit, soit d'ordre qualitatif par production d'une enzyme différente soit instable, soit mal adaptée, mutation intéressant cette fois le gène de structure. La plupart de ces enzymes ne sont pas propres aux globules rouges mais sont également synthétisées par d'autres tissus et servent aux mêmes étapes glycolytiques. Le globule rouge est cependant le plus affecté lors de la perturbation de la synthèse de ces enzymes, ceci pour deux raisons :

- La synthèse ne peut se faire qu'au stade de l'érythroblaste. L'érythrocyte peut donc survivre avec un capital acquis mais non renouvelable.

- La glycolyse est le seul moyen de production d'énergie et d'acquisition de potentiel réducteur, contrairement aux autres cellules des tissus qui peuvent utiliser le cycle citrique et le système des cytochromes.

Pendant le vieillissement du globule rouge (48) on assiste à une diminution de ses activités enzymatiques, principalement diminution de l'hexokinase, de la Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase, de l'aldolase, de la pyruvate kinase et de la lactico-déshydrogénase, et le parallélisme entre la mort du globule rouge au bout de 120 jours et

la diminution de ses activités est frappante (19).

Mécanisme biochimique de l'hémolyse.

A la lumière des notions biochimiques précédentes on peut, schématiquement, expliquer le phénomène d'hémolyse (6-23).

A l'état normal, l'oxyhémoglobine en présence de faibles agents réducteurs physiologiques, se transforme en un complexe peroxyde d'hémoglobine, qui ne peut-être réduit qu'en présence d'un apport continuuel de glutathion réduit qui cède un ion H^+ de façon à former de l'oxyhémoglobine, sous l'influence de la glutathion peroxydase. Cette réaction se fait au même rythme que la réaction due à l'enzyme glutathion réductase, ce qui laisse une teneur constante en glutathion dans les hématies.

A l'état pathologique le défaut de G6PD entraîne un déficit en NADPH, qui a pour conséquence un ralentissement de toutes les réactions enzymatiques qui ont besoin de ce donneur d'hydrogène ; en particulier pour l'action de la glutathion réductase, et la réduction de la méthémoglobine en hémoglobine. Le taux de glutathion réduit est ainsi à la limite inférieure nécessaire pour la protection de l'hémoglobine, c'est-à-dire, pour réduire l'hémoglobine en quantité suffisante. De même on observe une facilité anormale d'accumulation de la méthémoglobine en présence d'une substance capable d'oxyder l'hémoglobine.

Avant de clore ce chapitre, il convient de mentionner des travaux récents (1968) concernant l'étude biochimique

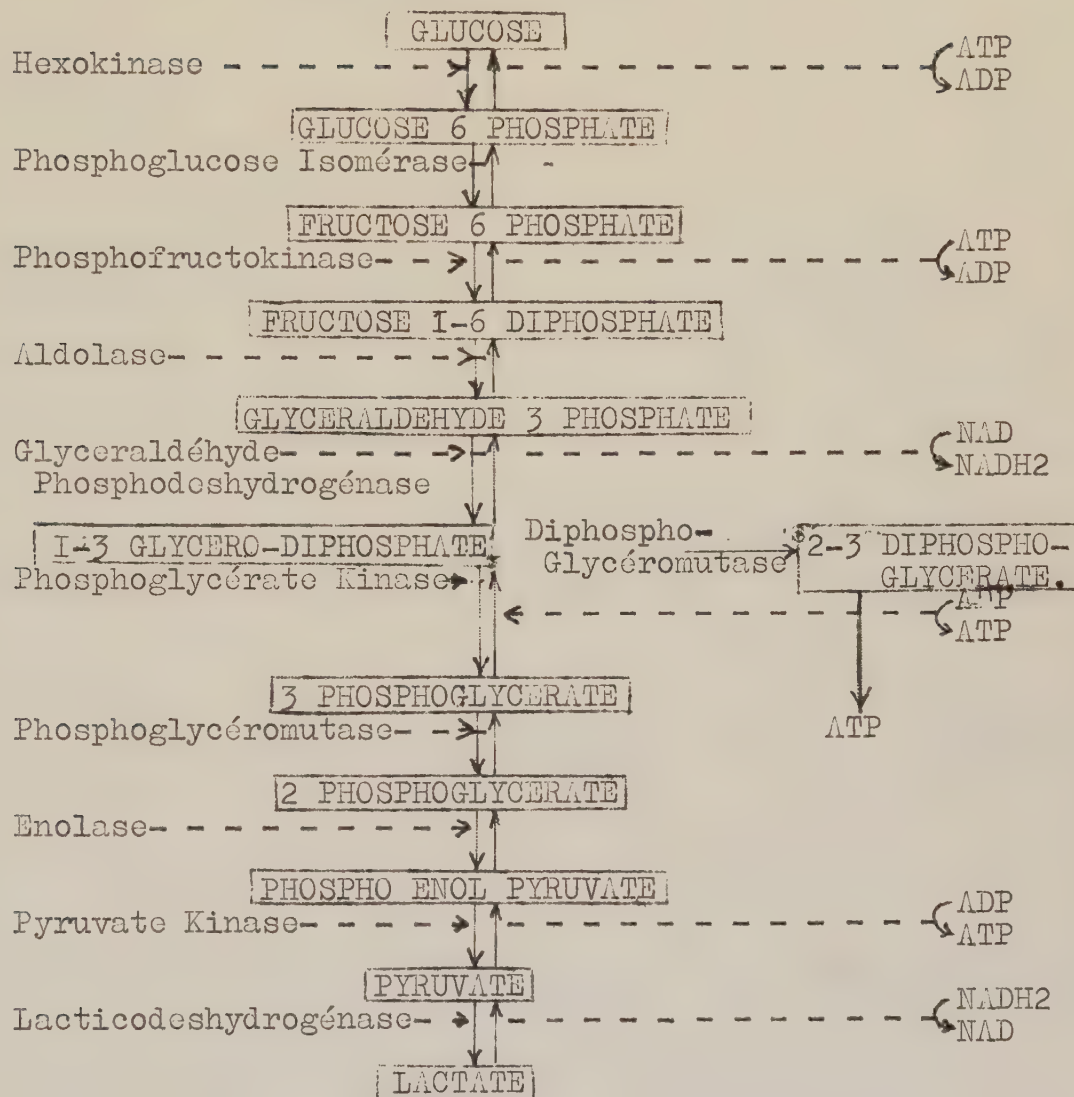
de l'enzyme G6PD :

Structure de l'enzyme G6PD.

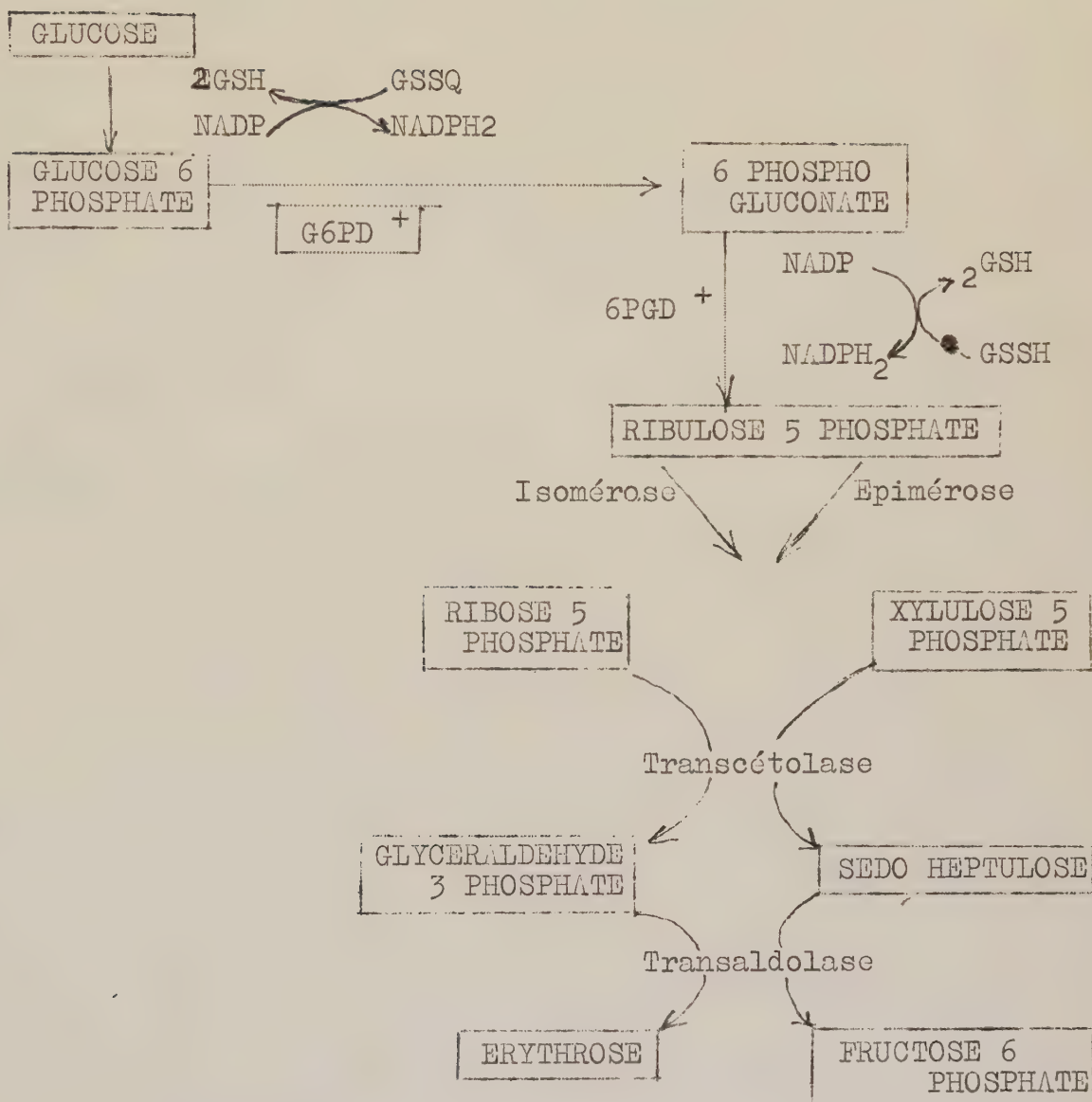
Yoshida (70-71) est parvenu à cristalliser l'enzyme humaine normale. Il en détermine le poids moléculaire vers 230000, ainsi que le nombre de sous-unités la composant (six).

Ceci laisse à penser que les variants humains de la G6PD (62-63-68) sont probablement dus à la substitution d'un ou plusieurs acides aminés la composant (cf. Paragraphe Génétique p. 23).

T A B L E A U I
Voie d'Embden-Meyerhof.

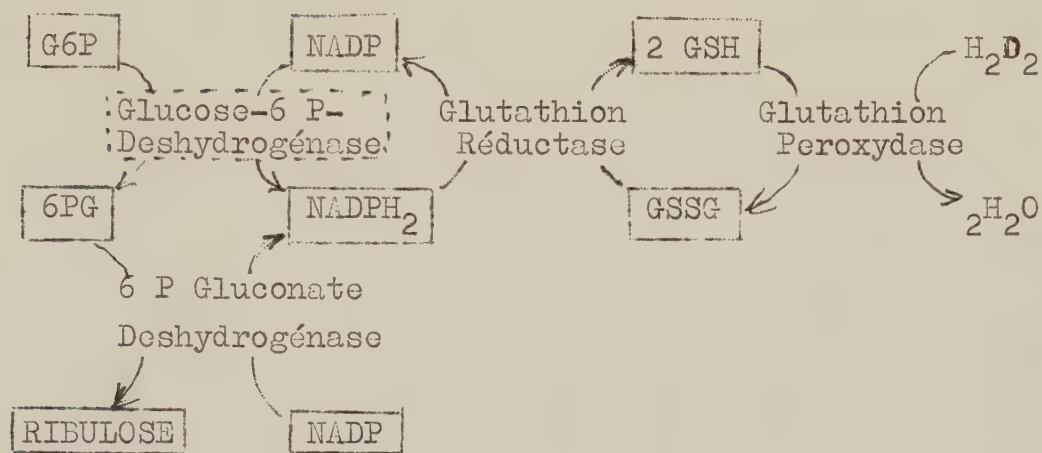


T A B L E A U II
Voie des PENTOSEs.



T A B L E A U I I I

Rôle du GLUTATHION dans l'érythrocyte.



F A C T E U R S E T I O L O G I Q U E S

F A C T E U R S E T I O L O G I Q U E S

De nombreux facteurs étiologiques ont été incriminés dans le déclenchement de crises hémolytiques aiguës, chez les sujets enzymopéniques, à la suite d'une grande analogie dans leur mode de découverte.

On étudiera successivement :

- la répartition géographique de la tare.
- les agents déclenchants : médicaments et certains aliments.
- les facteurs aggravants : certaines maladies.
- la distribution suivant le sexe.

Distribution géographique de l'anomalie (7).

La découverte du déficit enzymatique dans les différentes populations du globe a un intérêt double :

- intérêt diagnostique, car la suspicion de la maladie dépendra fréquemment de l'origine ethnique du malade.
- intérêt anthropologique, car cette répartition a été le point de départ de très intéressantes études sur les mouvements de population dans l'Histoire.

MOTULSKY estime à 100 millions le nombre de sujets porteurs de la tare, dans le monde entier.

Il s'agit presque toujours de certaines races dont la répartition géographique recouvre en gros, les

territoires où la thalassémie et le paludisme à Plasmodiae falciparum sont fréquents (32-57).

Il semble que ces anomalies permettent le maintien de la tare.

Celle-ci a été décrite sur tous les continents avec une plus ou moins grande fréquence.

1°. En AMERIQUE.

Aux ETATS-UNIS la tare existe chez 16 % des hommes et 6,5 % des femmes Noirs. Dans la population Blanche, elle n'existe que dans la proportion de 0,2 % et encore s'agit-il de sujets à ascendance méditerranéenne (Tableau IV).

2°. ISRAËLITES.

La race Israélite représente une énorme population touchée par la tare à travers le monde (Tableau IV).

3°. ASIE (47).

Dans les Philippines on trouve la tare avec un pourcentage relativement important 12 % (41) ; alors qu'au Japon elle est inexistante (Tableau IV).

4°. AFRIQUE.

C'est surtout le Congo qui est concerné, ainsi que la région du Lac Victoria (36).

5°. EUROPE.

C'est en Sardaigne, pays d'élection pour l'étude du Favisme (55) que l'anomalie s'y rencontre avec une très

grande fréquence.

En Italie, surtout dans le sud.

En Grèce, 2 % de l'ensemble de la population.

L'Espagne, le Portugal, les Baléares, la Corse, la Suède, la Finlande, la France (31) n'ont pas d'études statistiques de grande échelle, on y rencontre quelques cas sporadiques (Observ.).

T A B L E A U I V

Fréquence du déficit en G6PD selon les populations
(d'après J. BERNARD 7)

AMERIQUE	
NOIRS	10 %
ESQUIMAUX	0 %
INDIENS (Pérou)	0 %
INDIENS OYANA	18 %
CARAIBES	2 %
ASIE	
INDIENS	3-8 %
CHINOIS (Singapour)	2 %
JAPONAIS	0 %
PHILIPPINS	12,7 %
MICRONESIENS	0,1 %
IRANIENS	8,5 %
ISRAELITES	
KURDES	57 %
IRAQUIENS et PERSANS	25 %
TURCS	5 %
YEMENITES	5 %
NORDS-AFRICAINS	2 %
ASCHKENAZES	0,2 %
EUROPE	
SARDAIGNE (intérieure)	2-3 %
SARDAIGNE (côtes)	18 %
ITALIE NORD	1 %
GRECE	2 %
AFRIQUE	
LEOPOLDVILLE (Noirs)	18-23 %
STANLEYVILLE (Noirs)	14-15 %
BAYAKAS (Congo Sud)	15-25 %
BAYAKAS (Congo Nord-Ouest)	6 %
WATUTSI	1-2 %
BAHATU	7 %
BASHI	14 %
PYGMEES	4 %
BANTOUS	2 %
BOSHIMEN	1-2 %
NIGERIENS	10 %

AGENTS DE CLENCHANTS

Le déficit enzymatique en G6PD est très souvent latent et se révèle parfois lors de la prise de certains médicaments. Les substances énumérées ci-dessous, ont été incriminées, avec une plus ou moins grande fréquence, dans le déclenchement d'accidents hémolytiques aigus.

1°) SUBSTANCES CHIMIQUES. (Tableau V).

a) Antipaludéens de synthèse (8-17-26-43-65).

- PAMAQUINE : utilisée comme gaméticide dans la prévention du paludisme, elle est à la base de toutes les recherches sur le déficit en G6PD. En 1930 BEUTLER rapporte 415 publications faisant état d'accidents hémoglobinuriques, dont la Pamaquine était responsable.
- PRIMAQUINE dans la même série des 8 amino-quinoléine.
- QUININE (50) surtout responsable chez les Blancs Sardes, alors qu'elle n'a pas donné d'hémolyse chez les Noirs.

b) Sulfamides (39).

- SULFAPYRIDINE (Dagénan)
- SULFAMETHOXYPYRIDAZINE (Sultirène)
- SULFADIAZINE (Adiazine)
- SULFANILAMIDE (Septoplax) (3-5)

c) Sulfones.

d) Antipyrétiques et Analgésiques.

- PHENACETINE (45) qui entre dans la composition du NEALGYL, produit mis en cause dans notre observation.

- ACETANILIDE

- PYRAMIDON

- ACIDE ACETYLSALYCILIQUE (16).

e) Antiseptiques.

- BLEU DE METHYLENE

f) Vitamine C (15).

g) Nitrofuranes.

- NITROFURANTOINE (Furadoïne)

h) Acide Para Amino Salycilique (46).

Citons le Naphtalène, antiseptique, aussi bien hémolysant chez les enzymopéniques que chez les sujets normaux.

A noter que toutes les hémolyses brutales provoquées par des médicaments, ne sont pas toujours imputables au déficit en G6PD. Certains corps ont une action propre (Naphtalène). D'autre part, l'enzymopénie n'est quelques fois pas suffisante à elle seule pour permettre l'hémolyse. Des facteurs surajoutés peuvent potentialiser les effets de la drogue (cf. paragraphe n° 3).

T A B L E A U V (d'après DREYFUS B 32)

Médicaments responsables d'hémolyse chez les sujets
déficients en G6PD.

ACETANILIDE
ACIDE ACETYLSALYCILIQUE+*
PHENACETINE **
ANTIPYRINE **
PYRAMIDON

PRIMAQUINE
PAMAQUINE
PENTAQUINE
QUINTACRINE

NAPHTALENE

TRINITROTOLUENE
BLEU DE METHYLENE
ACIDE ASCORBIQUE

FURAZOLIDINE
NITROFURANTOINE
CHLORAMPHENICOL **
ACIDE PARA AMINO SALYCILIQUE

DIMERCAPTOL (B.A.L.)
PHENYLHYDRAZINE
QUININE **
QUINIDINE **

SULFANILAMIDE
SULFAPYRIDINE
NACETYLSULFANILAMIDE
SULFACETAMIDE
SULFISOXAZOLE *
THIAZOLSULFONE
SALYCILAZOSULFAPYRIDINE
SULFOXONE
SULFAMETHOXYPYRIDAZINE

* seulement à faibles doses

** seulement chez les Caucasiens.

II°) SUBSTANCES VEGETALES.

Comme nombre de substances chimiques (Tableau V), certains aliments ont également été rendu responsables d'accidents anémiques.

- le FIVISME (55). Connue depuis des siècles, notamment sur tout le littoral méditerranéen, il n'est jamais rencontré chez les Noirs. Cliniquement le tableau est celui de l'anémie hémolytique médicamenteuse. Cependant elle s'en différencie sur la pathogénie, car en plus de l'enzymopénie on doit admettre la déficience d'un facteur sérique protecteur. Sinon comment expliquer la survie des hématies d'un sujet favique, transfusées à un sujet sain absorbant des Fèves.

- autres plantes : petits-pois, haricots verts, asperges.

III°) MALADIES AGGRAVANTES.

La tare peut également se manifester au décours de diverses infections bactériennes ou virales, aiguës ou chronique (21, 60, 67, 69).

Le déficit en G6PD a été en particulier décrit lors d'infections à virus influenzae, ou encore lors d'une hépatite virale (60). CHARMOT (25) rapporte une observation où s'associent fièvre typhoïde et déficit en G6PD. De même, PERRAULT (58) cite le cas d'une anémie hémolytique avec défaut de G6PD, déclenchée au cours d'une Leptospirose.

Enfin le déficit hémolytique peut apparaître lors de troubles métaboliques, tels que l'acido-cétose diabétique (20-65).

IV°) INFLUENCE DU SEXE.

L'homme est plus souvent atteint que la femme. Cette constatation découle du fait que le déficit en G6PD est une tare liée au sexe, et plus précisément, portée par le chromosome X.

Ainsi s'explique que seul l'homme présente des accidents aigus graves, car lui seul peut avoir un déficit total en enzyme.

Aussi, étant donné l'importance des études génétiques relatives à cette maladie, tant par l'intérêt ethnologique qu'elle suscite, que par les explications de maintenance et de transmission de la tare, il convient d'en donner quelques aperçus.

A P E R C U S G E N E T I Q U E S

A P E R C U S G E N E T I Q U E S

Dès 1948, on s'aperçut en Italie qu'il s'agissait d'une affection familiale plus répandue dans certaines ethnies ; nous en avons vu la distribution géographique dans la zone inter-tropicale, dans une zone proche de celle de la Thalassémie et du Paludisme.

1°) Hypothèse de l'inactivation d'un des chromosomes X (10).

L'étude de la répartition de la tare en fonction du sexe, dans la population Noire des Etats-Unis, faite dès 1958 par CHILDS (26), l'observation de certaines familles atteintes à la fois de Daltonisme et porteurs du déficit en G6PD, et montrant une ségrégation commune des tares, amenèrent à conclure que le gène de la déficience en G6PD était porté sur le chromosome sexuel X.

Les taux enzymatiques normaux trouvés cependant chez les femmes, ou dans les syndrômes à plusieurs X, soulevèrent des difficultés d'interprétation : le déficit est tantôt intermédiaire, tantôt très important, tantôt faible ou quasi nul.

BEUTLER en 1962 formula l'hypothèse suivante : seul un des deux chromosomes X est actif.

Une inactivation ou plutôt une activation aurait lieu dès le début de la vie embryonnaire, touchant au hasard l'un des deux chromosomes. De plus, le chromosome inactif dans chaque cellule mère resterait inactif dans toutes les cellules filles, durant toute la vie de l'individu.

La femme est donc une mosaïque de cellules (42) avec soit un chromosome X paternel actif, soit un chromosome X maternel actif. De très nombreux travaux ont été effectués pour mettre en évidence une inactivation d'un des locus de la G6PD sur le chromosome sexuel X.

Ces expériences ont consisté à mettre en évidence chez les femmes porteuses d'un déficit à l'état hétérozygote, une double population dans les globules rouges, une population normale et une population à activité nulle, semblable à celle d'un mâle hémizygote déficitaire.

La situation du locus du gène de la G6PD sur le chromosome X fut faite par l'étude des linkages entre le gène de la G6PD et ceux de l'Hémophilie A et B, puis ceux du Daltonisme. Ce locus fut montré être situé très près de celui du Daltonisme.

II°) Hypothèse de l'avantage sélectif des porteurs de la tare (1-14).

Un autre fait important du point de vue génétique soulevé par le déficit en G6PD, est l'existence d'une proportion aussi importante de sujets déficients, qui ne peut s'expliquer par le seul fait d'un taux élevé de mutations.

Ce nombre important (plusieurs millions) des porteurs de la tare pour le déficit en G6PD amena MOTULSKY à faire pour le gène mutant de la G6PD, la même hypothèse faite quelques années auparavant par ALLISON pour le gène mutant de la

Drépanocytose ; c'est-à-dire celle de l'avantage sélectif des porteurs de la tare vis-à-vis du Paludisme. Basée tout d'abord sur des arguments géographiques, superposition des cartes géographiques de distribution du paludisme et du déficit G6PD, l'hypothèse malarienne s'appuya également sur des bases biochimiques (14).

En effet le plasmodium qui prolifère dans les érythrocytes, dépend de leur métabolisme et notamment du taux du glutathion réduit et du shunt des pentoses.

De nombreuses études furent faites pour confirmer cette hypothèse, mais rien n'est encore certain dans ce domaine.

Mutations génétiques.

Très rapidement on s'aperçu que tous les porteurs de la tare n'avaient pas le même déficit. C'est ainsi qu'on a pu décrire, dans la totalité de la race humaine, plusieurs dizaines de mutants (63-68).

Malgré tout, de nombreux problèmes restent en suspens, en particulier la pénétrance et l'expressivité de la tare.

O B S E R V A T I O N

O B S E R V A T I O N

Monsieur BAL. Maurice, 38 ans, est admis d'urgence à l'hôpital de Saint Denis le 11 mars 1970 pour tentative d'autolyse, par ingestion de 10 comprimés de Nifluryl et de 10 comprimés de Néalgyl.

A l'arrivée le sujet vomit mais l'examen clinique reste pauvre et ne découvre aucun signe pathologique apparent.

Température 37° F = 84, T.A 13-8.

ANTECEDENTS.

1°) Personnels : - un séjour en Algérie de 1952 à 1954, n'y a pas contracté de maladies, en particulier pas de paludisme.

- est suivi pour un rhumatisme articulaire, non étiqueté, des deux pieds et de la main gauche, pour lequel le malade a pris pendant 6 mois, journellement 2 suppositoires de phénylbutazone. Puis à partir de septembre 1969, 4 comprimés par jour, de Nifluril progressivement ramenés à 1 jusqu'à ce jour. D'autre part, depuis 15 jours, et sans prescription médicale, le malade absorbe suivant ses douleurs, un nombre variable de comprimés de NEALGYL. A noter que pour la même symptomatologie, le patient a reçu une série d'injections de sels d'or sans autres précisions, ni sur la durée du traitement ni sur les critères diagnostiques.

2°) Familiaux : - marié, une fille de 15 ans en bon état général.

- une mère grecque, ne vivant pas en France pour laquelle l'interrogatoire ne révéla aucune notion pathologique notable.

Après son admission s'écoule une période de latence clinique de 48h, au cours de laquelle le sujet est adressé à une consultation psychiatrique du Centre Henri - Rousselle.

C'est alors que l'évolution change brutalement au matin du I3 - 3 - 70, soit le deuxième jour après l'hospitalisation. En effet est apparu, sans frisson, un ictère généralisé fébrile $0^{\circ} = 38^{\circ}3$.

une anorexie avec nausées et vomissements
des myalgies diffuses

les urines sont très foncées, les selles non décolorées.

A l'examen clinique on note :

ictère cutanéomuqueux généralisé, une langue saburrale
un abdomen souple avec une sensibilité au palper de l'hypocondre gauche, sans splénomégalie.

Le foie est moussé, mesuré à 12 cm sur la ligne mammelonnaire.

Les urines foncées sont franchement hémoglobinuriques.

Pas de signes méningés, conscience lucide.

Dans les mois précédents on ne retrouve ni la notion d'injections I.V, ou de transfusions sanguines.

Le premier bilan biologique montre :

NFS : GR 4200000 Hb 11g90 VG I

GB 13600 79% polynucléaires
18% monocytes
3% lymphocytes
Plaquettes 350000

Urée 0,40g/I Glycémie 1,04g/I V.S 3-6
Bilirubine directe 8 mg/I
indirecte 30 mg/I
Totale 38 mg/I

Transaminases SGOT 22,5 mU/ML
SG PT 13,5 mUI/mL

Sels et pigments biliaires : néants

Protéinurie +

A la suite de ces résultats on écarte la possibilité d'une hépatite virale ; on pratique des hémocultures pour éliminer un syndrome infectieux septicémique.

Surtout devant les premiers signes d'hémolyse débutante (hémoglobinurie) on évoque un probable déficit enzymatique érythrocytaire.

Après 24h. d'évolution inchangée, les signes se précisent, et le 15-3-70 au matin, on constate l'intense coloration de l'ictère cutanéomuqueux la nette décoloration des muqueuses
une fièvre à 39°
des urines très foncées, hémoglobinuriques
une diurèse de 2l/24h
à l'examen pas d'hépatosplénomégalie

Le sang prélevé pour les examens complémentaires montre un sérum laqué, et ceux-ci viennent confirmer le diagnostic d'hémolyse.

NFS GR I900000 Hb 4g Hte I4%
GB 25000 9I% polynucléaires
4% monocytes
5% lymphocytes

Réticulocytose 6%

Urée 0,90g/l

Bilirubine totale 36mg/l (directe 6 mg/l
(indirecte 30 mg/l

Fer sérique 30g/I00ml

Méthémoglobinémie 60mg/I00 ml de sang

Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase 87 mU/I0⁹ hématies
(nale G-6-P-D I20 - 240 mU/I0⁹ hématies

Lactico-Déshydrogénase 380 mU/ml
(nale LDH I95 mU/ml)

6 - Phosphogluconate Déshydrogénase 97 moles/I00 hématies
(nale 78 ± I6)

L'étude électrophorétique de l'hémoglobine ne montra aucune anomalie :

Hb A normale

H b A2 3% normale

D'autre part les urines contenaient { urobiline +
Albumine +++

Les hémocultures pratiquées au début
reviennent négatives

Haptoglobine 3,40 g/l

Séromucoïde 2,95 g/l

Enfin le ionogramme sanguin est parfaitement normal.

Dès lors il est confirmé qu'il s'agit bien d'une Anémie hémolytique aiguë par déficit globulaire en G6PD, avec hémoglobinurie.

Malgré la transfusion sanguine la persistance des signes cliniques et la montée du taux d'urée, et bien qu'il n'y a pas de signe de collapsus imminent, on prend la décision de pratiquer Une Exanguino-Transfusion.

Dans la soirée du I5-3-70 l'équipe du département de Transfusion de l'Hôpital Saint-Antoine accepte de se rendre dans le Service pour exanguino-transfuser notre malade.

Cette opération a lieu de 19h à 23h. (I4l de sang).

Dans les heures qui suivent le malade se sent beaucoup mieux; les urines de la première miction sont déjà plus claires, l'ictère est également moins intense.

On continue cependant à transfuser du sang déplasmatisé, en maintenant la TA maximale à I2. Le lendemain I6-3-70, le malade est détendu, moins ictérique.

TA I5-9 θ° = 38°8

La diurèse est de I200 cc depuis la fin de l'exanguino-transfusion.

Les urines restent légèrement hémoglobinuriques

On palpe difficilement un pôle inférieur de rate douloureux.

Pas d'hépatomégalie perceptible.

Si le malade se plaint de céphalées il ne présente aucune courbature lombaire ni myalgie.

Les examens biologiques sont rassurant :
l'anémie est réparée, le taux d'urée diminué :

N FS GR 4100000 Hb 11,50 Hte 39% VG I
GB 11000 89% polynucléaires
2% monocytes
9% lymphocytes.

Réticulocytose 6,1%

Plaquettes 290000

Urée 0,55 g/l Urée urinaire 61,28g/24h

Le laboratoire confirme la présence d'hémoglobine dans les urines urobilinurie +

I7-3-70

Cliniquement l'ictère a regressé de manière importante, cependant la fièvre persiste à 38°5.

La diurèse est satisfaisante 2500 cc

Les urines, pour la première fois sont redevenues de couleur normale à l'examen l'hypocondre gauche est toujours un peu douloureux.

Les examens complémentaires montrant :

N FS GR 3700000 Hb 10,30g VG I (discrète aniso-
GB 7000 84% polynucléaires cytose, rares
16% lymphocytes hématies en cibles)

Réticulocytose 8,1% .

Plaquettes 240000

Urée 0,30 g/l

Bilirubine totale 4 mg/l

Transaminases { SGOT 18 mU/ml
 { SGPT 13,5 mU/ml

recherche positive d'hémoglobine dans les urines.

I8-3-70

L'état du malade s'améliore progressivement
la fièvre redescend à 37°5 TA I3-8 π84

l'ictère est discret

les urines sont transitoirement foncées
diurèse de 1800 cc

La biologie indique :

NFS GR 3800000 Hb 10,80 VG I
GB 6000 7 6% polynucléaires
2% eosinophiles
22% lymphocytes.

Réticulocytose 11,2%

Urée 0,30 g/l

Plaquettes 240000

I9-3-70

Disparition complète de l'ictère

Urines totalement claires

Diurèse de 700 cc

Température normalisée 37°2

Palpation indolore de l'hypocondre gauche.

NFS GR 3400000 Hb 10,2 VG I

GB 5600 67% polynécléaires

3% éosinophiles

27% monocytes

3% lymphocytes.

Réticulocytose 5%

Plaquettes 300000

Urée 0,20 g/l

recherche d'Hémoglobininurie négative.

20-3-70

Bon état général du malade 0° 37°I

Diurèse 2500 cc

NFS GR 3500000 Hb 9,80 VG I

GB 6200 70% polynucléaires

2% éosinophiles

28% monocytes

Réticulocytose 6%

Plaquettes 250000

Urée 0,35 g/l

21-3-70

L'état clinique est toujours satisfaisant

NFS GR 3600000 Hb 10,30
GB 6400 59% polynucléaires
2% éosinophiles
39% monocytes

Réticulocytose 10%

Bilirubine totale 6 mg/l

23-3-70

Le malade étant en parfait état général depuis deux jours, on autorise sa sortie, non sans faire une dernière numération avant de reconvoquer Mr B.L. pour un nouveau bilan hématologique.

NFS GR 3500000 Hb 11,20
GB 6920 54% polynucléaires
45% monocytes
1% lymphocytes.

Réticulocytose 7%

Fer sérique 140 γ /100 ml

Pour suivre l'évolution le malade a accepté pendant quelques semaines, de se soumettre à des contrôles biologiques répétés.

3-4-70

Soit 3 semaines après la prise exagérée de NEALGYL

NFS GR 4200000 Hb 12,80 VG I
GB 6100 56% polynucléaires
2% éosinophiles
36% monocytes
6% lymphocytes

Réticulocytose 3,5%

10-4-70

Un mois après la tentative d'autolyse.

NFS GR 4400000 Hb 13,20 VG I
GB 4950 45% polynucléaires
3% éosinophiles
46% monocytes
6% lymphocytes

Réticulocytose 3%

15-5-70

Neuf semaines après l'hospitalisation on procède à un contrôle biologique, avec un nouveau dosage de l'activité enzymatique.

NFS GR 5100000 Hb 15,50 VG I
GB 6000 66% polynucléaires
3% monocytes
31% lymphocytes

Plaquettes 200000

Réticulocytose 1,2%

A noter qu'après adjonction de phényl-hydrazine il se produit une formation de corps de Heinz dans toutes les hématies.

Les dosages spectrophotométriques révèlent :

- Glucose -6- Phosphate Déshydrogénase 6 μ moles/100ml GR
(nale 140 $\pm$ 18)

Le déficit en G6PD est donc complet.

6-PhosphoGluconate Déshydrogénase 170 μ moles/100ml GR
(nale 81 $\mp$ 19)

Par contre il existe une hyperactivité en 6PGD.

Glutathion réduit 43 mg/100 ml (nale 42 à 110 mg/100ml)

- Glutathion réduit après incubation d'acétylphénylhydrazine 25 mg/100 ml

Soit une baisse d'activité de 55% alors que normalement la diminution d'activité enzymatique après incubation représente au maximum 10%.

Bilirubine totale 2 mg/l.

Le malade a été vu pour la dernière fois à la consultation le 11-6-70, un dernier contrôle biologique vient confirmer, s'il est besoin, le déficit enzymatique profond :

- G6PD 12 mU/10⁹ GR (nale 120 à 240 mU/10⁹GR)

D'autre part nous aurions souhaité entreprendre une étude biologique de la fratrie, mais seule la fille du sujet a pu se prêter à notre enquête.

O B S E R V A T I O N de Melle BAL. Brigitte - 17 ans,
fille de notre sujet.

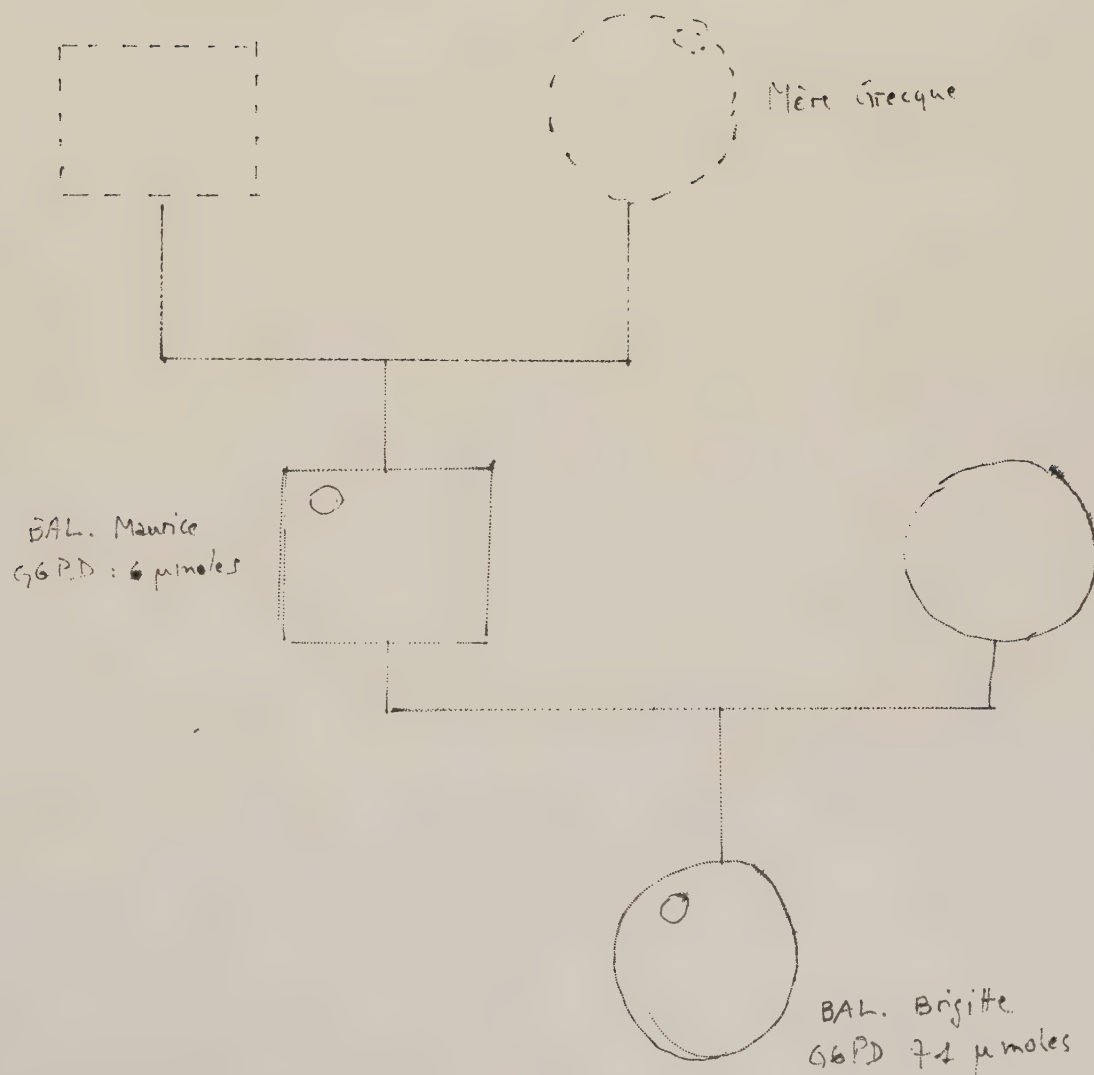
Pas d'antécédents pathologiques notables chez cette jeune fille dont la grand-mère est Grècque. Bon état général.

- Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase 71 μ moles /100gr
(nale 140 $\pm$ 20)

Confirmation d'un déficit hétérozygote en G6PD.

T A B L E A U VI

Schéma du mode de transmission de la tare dans la famille de notre Malade.



T A B L E A U C L I N I Q U E G E N E R A L

ANEMIE HEMOLYTIQUE DU SUJET NOIR.

Le déficit en G6PD chez les Noirs est asymptomatique dans les conditions normales. Il ne se révèle qu'à l'occasion d'une prise médicamenteuse ou d'une infection.

Il a été très bien étudié expérimentalement chez les détenus Noirs Américains, volontaires (2).

On peut schématiquement, avec ALVING (2), BURKA (20), TARLOV (65) décrire 4 phases à l'évolution type de la maladie aigüe.

A) Phase de latence.

Les deux premiers jours suivant l'administration de la drogue, rien ne se produit, période cliniquement muette. Toutefois, suivant les formes de déficit, le début peut survenir brutalement en quelques heures.

B) Phase d'hémolyse aigüe.

Elle débute vers la 72^e heure et dure en moyenne de 7 à 12 jours. Apparition d'une asthénie, d'un ictère, d'une anémie variable et parfois d'hémoglobinurie.

Biologiquement on constate la diminution du nombre de globules rouges, l'hématocrite commence à chuter le 2^e jour et tombe à son taux le plus bas (environ 30%) entre le 8^e et 12^e jour.

Simultanément baisse de l'hémoglobine, réticulocytose importante (parfois 80%).

Les corps de HEINZ se retrouvent en grand nombre les premiers jours de la prise médicamenteuse, mais disparaissent quand survient une hémolyse rapide.

La bilirubine monte légèrement (10-40 mg/I).

Cependant l'hémolyse cesse dans les 2 à 4 jours si la Primaquine est interrompue pendant la phase aiguë.

BEUTLER, à l'aide du Cr marqué, a montré que seuls les hématies âgées (63 - 72 jours) sont détruites par une dose standard de Primaquine. En conséquence la susceptibilité hémolytique est en rapport avec l'âge des globules rouges.

KELLERMAYER (43) prouve que l'hémolyse induite par les médicaments " s'auto-limite " si l'on maintient une certaine dose journalière, et la guérison clinique survient, même si l'on continue la drogue, car la jeune population érythrocytaire est relativement résistante.

C) Phase de guérison apparente.

La guérison clinique se situe entre les 10^e et 40^e jours.

La réticulocytose se maintient vers 8% - 12%. Les taux d'hémoglobine et d'hématocrite remontent lentement et atteignent une valeur normale aux alentours des 4^e et 5^e semaines.

D) Phase d'équilibre ou de résistance.

Elle commence quand l'anémie disparaît et continue aussi longtemps que la même dose du médicament est administrée. Une discrète hémolyse persiste au cours de cette période, mais elle n'est pas détectable par l'étude de la durée de vie des hématies.

L'hémolyse n'est pas cliniquement apparente parcequ'elle est compensée par un léger accroissement de l'érythropoïèse.

Quand les globules rouges circulants atteignent une certaine maturité, ils ne sont plus capables de se défendre contre l'oxydation d'autant que ces cellules sont enzymopéniques.

Cependant les jeunes érythrocytes n'ont pas une résistance absolue ; comme l'intensité de l'hémolyse, elle est fonction de la dose du produit. Si l'on effectue une prudente augmentation, les jeunes globules rouges sont également progressivement détruits.

Après l'arrêt du médicament, pendant une période de 4 à 6 mois, une hémolyse d'intensité égale à celle de l'épisode aigu initial ne peut se reproduire, c'est à dire le temps à une nouvelle génération d'érythrocytes d'apparaître.

ANEMIE HEMOLYTIQUE AIGUE DU SUJET BLANC

L'anémie hémolytique aigüe des sujets Blancs est aussi généralement asymptomatique, tant que le sujet n'est pas exposé à des drogues.

Le développement de la crise est très similaire à celle rencontrée chez les Noirs (P.40)

Cependant, d'une part l'éventail des drogues l'induisant est beaucoup plus large (tableau V)

- d'autre part la crise hémolytique produite est beaucoup plus sévère.

LE DEBUT est brutal et se traduit par l'apparition de douleurs abdominales et lombaires, de diarrhées et de vomissements. Ces signes s'accompagnent vite d'une atteinte importante de l'état général avec pâleur extrême, asthénie, sensations de malaise avec tendance syncopale, frissons, fièvre. Parfois émission d'urines hémoglobinuriques.

L'examen à ce stade est pauvre, mais l'on doit écarter une urgence médico-chirurgicale. L'imposante pâleur et sa traduction biologique imposeront la thérapeutique à suivre d'urgence.

À la phase d'ETAT la symptomatologie est plus riche. LA constatation d'un subictère est fréquente. Les signes généraux restent marqués.

A l'examen physique on note une tachycardie avec parfois souffle anémique, une discrète hépatonégalie, la rate peut-être palpable. On recherchera toujours la présence d'hémoglobine dans les urines. L'Hémoglobinurie est fonction de l'hémolyse, de brève et transitoire elle peut devenir intense, et être ainsi une des causes possibles de l'anurie (5-59)

L'EVOLUTION doit être suivie cliniquement, TA, et biologiquement (urée, hématocrite, hémoglobine, ionogramme) car le pronostic de l'hémolyse en dépend. Cependant, sous traitement approprié, Transfusions voire Exsanguino-transfusion (5 - 59 et notre observ. personnelle) l'évolution est le plus souvent favorable. Rapidement la fièvre tombe, la diurèse reprend, le malade se recoloré et déjàunit.

DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

Après avoir éliminé une urgence médico-chirurgicale, on écartera une possible hépatite infectieuse aigüe, une néphrite hématurique, une allergie médicamenteuse.

DIAGNOSTIC POSITIF.

On l'évoquera sur plusieurs notions :

- circonstances de l'absorption médicamenteuse
- enquête sur l'origine ethnique du malade
- Bilan biologique pour affirmer le déficit enzymatique.

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

I) Mise en évidence de l'hémolyse :

- NFS effondrement des globules rouges, surtout au cours d'anémies médicamenteuses du sujet Blanc.
- Hyperleucocytose qui montre bien sur quel compartiment a lieu la destruction. Cette hyperleucocytose à polynucléose neutrophile, associée à un clocher fébrile peut en imposer pour un syndrome infectieux aigu, voire septicémique.
- un taux de Plaquettes normal
- aucune modification morphologique des hématies. Tout au plus une polychromatophilie et une discrète anisocytose. BEUTLER a insisté sur l'absence d'anomalies cytologiques au cours des syndromes hémolytiques du sujet Noir.
- élévation de la Bilirubinémie indirecte.
- Hémoglobinurie variable en fonction de l'hémolyse. légère dans les formes bénignes, elle peut entraîner une obstruction des tubules rénaux, conduisant à l'anurie et nécessitant une réanimation médicale énergique.
- Réticulocytose précocement élevée.

2° Elimination des étiologies possibles.

- test de Coombs, écartant une anémie hémolytique immune.
- électrophorèse de l'hémoglobine, éliminant les Hémoglobinopathies.

Ces tests d'élimination étant négatifs, la recherche d'une éventuelle enzymopathie est entreprise.

3° Diagnostic biologique du déficit en G6PD.

Notre but n'est pas ici de développer toutes les techniques utilisées. Nous nous contenterons de rappeler les principales.

On peut les classer en trois groupes :

- Tests d'orientation : recherche des corps de HEINZ.

test de BEUTLER (test de stabilité du glutathion)

- Dosages spécifiques des enzymes ou de leur substrats intermédiaires.

- Des Screening-test spécifiques de dépistage, d'une réalisation simple et rapide (BEUTLER I2).

En fait, la démarche du diagnostic ne suit pas obligatoirement cet ordre chronologique. Il peut-être dès le départ orienté par une pathologie spéciale, comme dans le cas des anémies hémolytiques induites par une drogue ou par fèves ; ou lors de l'existence d'une pathologie familiale connue.

Pour notre observation, le problème était celui d'une hémoglobinurie aiguë grave.

Après avoir éliminé certains diagnostics possibles ; orientés par le type de produit ingéré et par l'origine Grecque du malade, nous avons confirmé notre diagnostic par le dosage de la G6PD.

Enfin, le déficit peut également être découvert par hasard à l'occasion d'un dépistage systématique.
(28).

ANEMIE HEMOLYTIQUE CHRONIQUE.

Décrite chez quelques Caucasiens aux Etats-Unis, en Europe occidentale et également en Iran et au Japon.

L'anémie est généralement légère mais se révèle dans la moitié des cas dès l'enfance, où un ictère néonatal se manifeste.

La séméiologie est celle d'une anémie congénitale non sphérocytaire.

Lors d'infections et d'administration de drogues apparaissent également des accidents hémolytiques aigus (4-I6-33)

COM M E N T A I R E S

C O M M E N T A I R E S.

Dans l'ensemble, notre observation recoupe les grands traits du tableau clinique général (P39)

Cependant nous voudrions d'emblée insister sur les points particuliers qui en font l'originalité, pour ensuite rappeler les principaux signes de ce type d'anémie hémolytique aigüe constitutionnelle.

A/ Points particuliers à notre Observation personnelle.

1° Tout d'abord, on remarque que l'évolution totale de l'épisode aigu est assez brève (4 jours) Cette période qui correspond aux deux premières phases décrites par ALVING et Coll. (65) dure en moyenne une dizaine de jours.

Ceci explique par le fait que l'hémolyse aigüe brutale nous a conduit à une Exsanguino-Transfusion.

2° En effet, au 4è jour de la prise médicamenteuse se produit l'hémolyse avec son ictère. Aussi devant l'importance de l'anémie (I900000), traditionnelement, nous recourons à une Transfusion de sang total.

Devant l'échec de cette réanimation classique et la persistance inquiétante des signes d'hémolyse aigüe, nous effectuons une Exsanguino-Transfusion (I4 l de sang) dans le Service même du Professeur Agrégé ALBAHARY.

Nous avons vu combien l'amélioration clinique a été spectaculaire (P. 32). En quelques heures l'hémoglobininurie disparaît, l'ictère régresse et surtout les risques d'anurie sont écartés.

Ce genre de traitement n'est pas fréquent, car le plus souvent les transfusions sanguines suffisent à passer le cap aigu.

Toutefois, le Professeur Jean BERNARD (5) cite le cas démonstratif d'un enfant chez lequel le simple saupoudrage par des sulfamides d'une plaie opératoire provoque une hémolyse très rapide et d'une grande gravité ; l'hémoglobininurie fut telle qu'elle entraîna une anurie et nécessita une Exsanguino-Transfusion. Les observations rapportées dans la littérature citent rarement ce mode de traitement.

Il s'agit de la principale originalité de notre observation personnelle.

2° Les modalités de la prise médicamenteuse peuvent également susciter quelques commentaires. D'abord, le malade usait d'un antalgique (NEALGYL) qu'il se procurait sans prescription médicale. D'autre part, il absorbait ce médicament depuis une dizaine de jours, et c'est après la prise massive d'une douzaine de comprimés qu'est survenue l'hémolyse.

Voilà une tentative d'autolyse originale, parce que salutaire, puisqu'elle nous a permis d'identifier le déficit en G6PD, et surtout de faire bénéficier le sujet d'une réanimation médicale immédiate, au cours d'une hospitalisation involontaire.

Sur le plan psychique et conflictuel, le bénéfice a-t-il été aussi intéressant ?

Par ailleurs, notre observation recoupe le schéma clinique général décrit par les auteurs Américains.

B/ Points communs aux autres observations.

1° - Cliniquement.

Après une latence de 2 jours (P40) apparaît l'anémie hémolytique. Celle-ci se distingue par sa particulière gravité, comme classiquement chez les sujets Blancs (P. 43). Ictère, anémie, hémoglobinurie précoce.

2° - Biologiquement :

- l'anémie brutale du 4^e jour (1900000) se répare rapidement, bien qu'incomplète, après Exsanguino-Transfusion (Tableau VII)
- Hyperleucytose à polynucléaire (20000) prolongées (P.44)
- chutes du taux d'Hémoglobine (4g) et de l'hématocrite (14%)
- poussée d'Urémie à 0,90 g/l

Tous ces chiffres évolueront favorablement après exsanguino-Transfusion.

- Réticulocytose dont la courbe d'évolution sera un peu décalée par rapport à l'ensemble (tableau VII) En effet elle atteindra son taux maximum le 6^e jour (11,20%) Mais l'on sait que lors d'hémolyse brutale la réticulocytose ne s'élève pas parallèlement aux autres paramètres (P40)

Son retour à la normale s'étalera sur 2 mois.

- l'appréciation quantitative de la G6PD, nous montre qu'il s'agit d'un déficit profond, conforme aux sujets de race blanche.
- Baisse du Glutathion réduit, association signalée ailleurs (65 et P.9)

C/ L'origine Grecque du malade, nous a orienté dans notre diagnostic et nous a conduit à pratiquer une enquête familiale. C'est ainsi que la fille de notre sujet s'est révélée être porteuse hétérozygote de la tare. (P37, T VI)

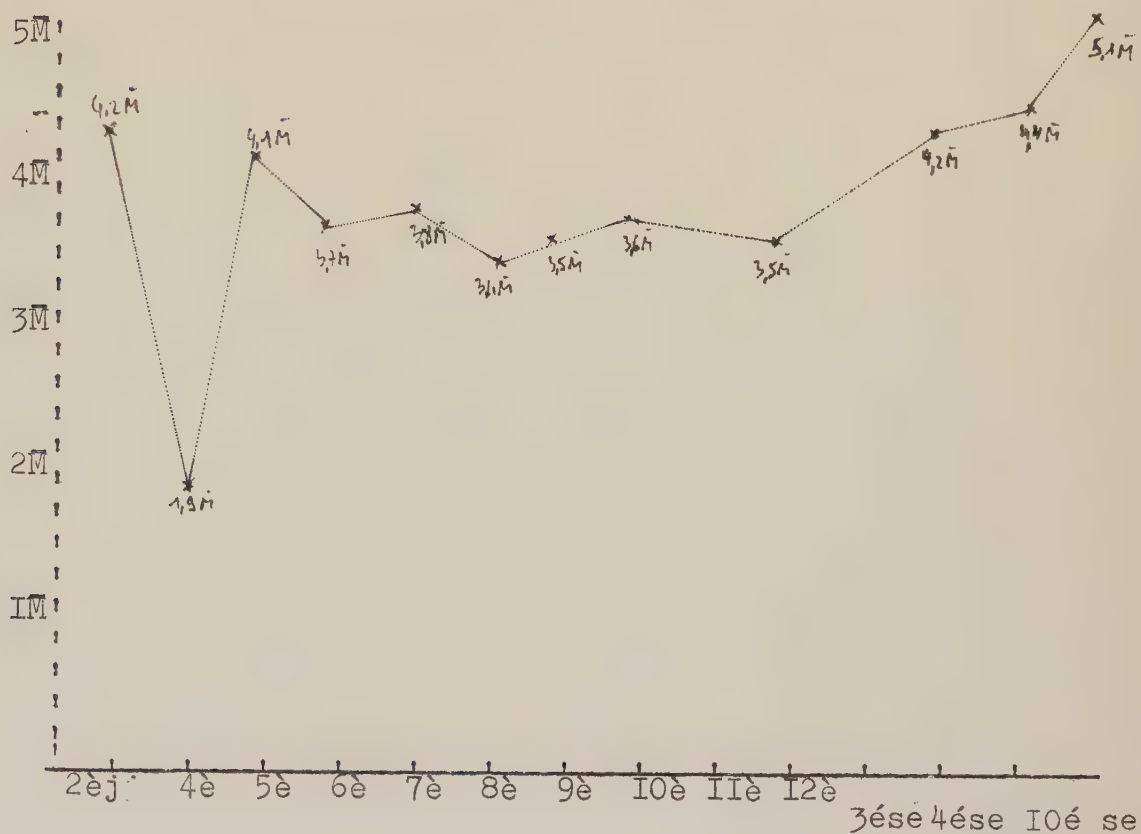
L'importance de tels faits souligne la valeur de cette découverte biophysiological, tant par les conséquences cliniques qu'elle implique, que par le nombre d'individus concernés (MOTULSKY)

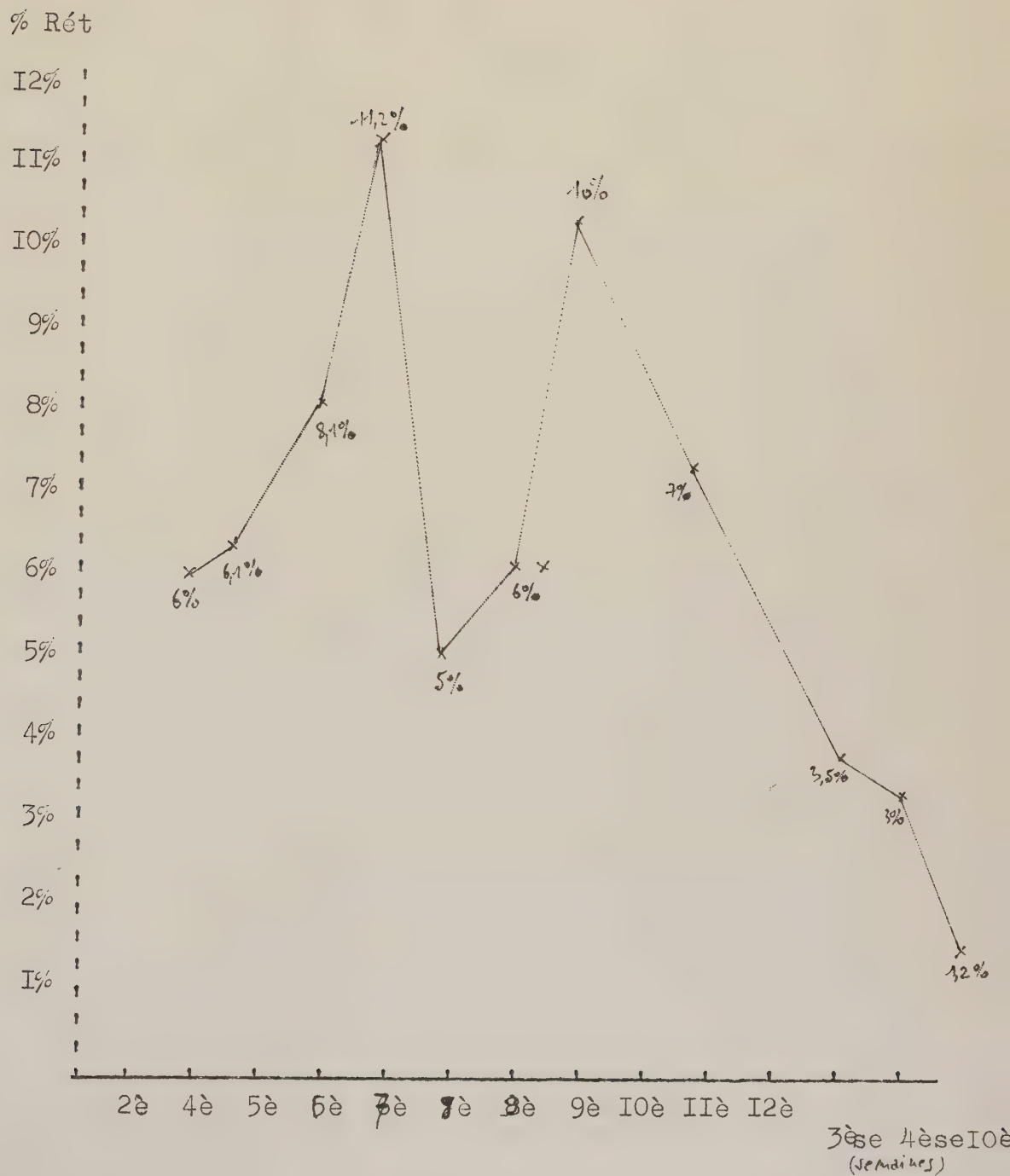
Il s'agit donc d'un diagnostic à savoir évoquer d'autant que le déficit enzymatique est d'une mise en évidence biochimique simple. (34.38.56).

T A B L E A U V I I

Courbes d'évolution des taux de globules rouges A
et de réticulocytes B

GR en $\bar{M}$





C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

Un petit nombre de sujets atteints de cette tare sont malades à l'état chronique et souffrent d'une anémie hémolytique héréditaire, la grande majorité est apparemment en bonne santé et c'est l'accident hémolytique provoqué par la drogue qui révèle la tare.

L'accident est une hémolyse aigüe intravasculaire, de gravité très variable, modérée en général chez les Noirs Américains, elle peut-être très sévère chez les sujets des régions méditerranéennes. La dose de la drogue administrée intervient dans la sévérité de l'hémolyse.

Les éléments du diagnostic hématologique sont l'absence d'anomalie morphologique du globule rouge. (on note quelques sphérocytes et une anisocytose mais il n'y a pas d'hématies fragmentées), la présence éphémère de corps de Heinz. Le diagnostic repose sur ces critères, sur le caractère négatif des réactions immunologiques et surtout sur l'origine des sujets atteints.

Cette tare qui est si répandue dans le monde frappe les Noirs, les Blancs du bassin méditerranéen, du Moyen-Orient et des Indes, elle est également fréquente en Extrême-Orient.

Le diagnostic de certitude repose sur des témoins indirects du déficit enzymatique :

- instabilité du glutathion
- incapacité pour les globules rouges de réduire la méthémoglobine induite par le nitrite de soude en présence de bleu de méthylène (18)
- incapacité de décolorer le bleu de méthylène ou le bleu crésyl brillant.
- test spectrophotométrique appréciant directement l'activité G6PD qui est très abaissée, parfois nulle. Cette dernière constatation fréquente chez des sujets de race blanche.

Le déficit enzymatique est transmis avec un chromosome X, il s'exprime beaucoup plus souvent chez les hommes hémizygotés pour la tare, que chez les femmes hétérozygotes : la proportion d'hommes atteints et susceptibles de présenter un accident médicamenteux de ce type est 4 fois supérieure à celle des femmes.

Une enquête familiale, à la recherche des autres sujets atteints du déficit est souhaitable. Le malade comme les membres de sa famille atteints seront avertis du danger représenté par l'absorption de médicaments dont la liste leur sera fournie

Il s'agit de la plupart des antipaludéons de synthèse, des sulfamides, d'un grand nombre d'antipyrétiques et d'analgésiques (ex NEALGYL) et d'autres drogues (cf tableau V).

Ces accidents hémolytiques médicamenteux ont été observés dans les 4 grandes variétés de déficit en G6PD, celle modérée des Africains et des Chinois, celle en général sévère des Méditerranéens et des sujets originaires d'Europe occidentale (cf Tableau IV).

Dans ces deux derniers cas, une intensité dramatique de l'hémolyse pour des doses modérées du médicament est parfois observée par opposition à ce qui est constaté chez les Africains où l'hémolyse pour des doses modérées du produit nocif est en général limitée.

Malheureusement, les transfusions sanguines ne sont pas toujours efficaces, et, comme dans notre observation (cf observ.) il peut-être impérieusement nécessaire de recourir à l'Exsanguino Transfusion, seul geste thérapeutique salvateur pour éviter les complications précoces d'une hémolyse aigüe, qui, en dehors de l'anémie brutale, peut entraîner une tubulopathie rénale dramatique.

Ainsi, grâce aux connaissances précises actuellement acquises concernant le mécanisme de ces accidents thérapeutiques, on peut dire qu'une véritable prévention est devenue possible par des moyens assez simples de détection biochimique.

Aussi, depuis son séjour hospitalier, notre malade conserve sur lui une liste de médicaments, dont l'usage lui est rigoureusement interdit. Il s'agit là d'un aspect particulier, mais très satisfaisant de Médecine Préventive, quant on mesure les risques encourus par le sujet.

C'est pourquoi il paraît très important, sur le plan scientifique et doctrinal, de garder en mémoire ce type de sensibilité individuelle, comprenant un trouble métabolique précis, et de souligner que la plupart des accidents imprévus, inexpliqués par une erreur de dose, d'origine non allergique, recevront vraisemblablement une explication de ce type.

Vu, le Doyen
Pr. Etienne FOURNIER

Vu, Le Président de thèse
Pr Jean BERNARD.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie
de PARIS

R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ALLISON A.C., CLYDEO.- Malaria in African children with deficient erythrocytes G6PD. Med. J. 1961,I,1346
- 2- ALVING A.S. KELLERMEYER R.W. TARLOV A.- Biochimical and genetic aspects of primaquine sensitive hemolytic anemia. Ann. Int. Med. 1958,49,240.
- 3- BERNARD J., DREYFUS J.C.- Hémolyse aiguë familiale et déficit en G6PD des érythrocytes. Nouv.Rev. Fr. Hémat.1962,I,135-138.
- 4- BERNARD J. et Coll.- Forme chronique de l'anémie hémolytique héréditaire par insuffisance en G6PD. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1963,4,465-475.
- 5- BERNARD J.,NAJEAN Y.,SCIALOM C.,TANZER J.- Les manifestations aiguës du déficit en G6PD.B.M.Soc.Med. Hôp.Paris.1964,5,439-450.
- 6- BERNARD J.,DAUSSET J.NAJEAN Y.- Cytopénies médicamenteuses. Masson 1965.
- 7- BERNARD J.,RUFFIE J. - Hématologie géographique. Masson 1966,125-142.
- 8- BEUTLER E.,DERN R.J.,ALVING A.S.- The hemolytic effect of primaquine III. J. Lab. Clin. Med. 1955,1,40-50.
- 9- BEUTLER E.- Clinical aspects of enzymatic deficiency in erythrocytes. Triangle 1969,I,19-24.
- 10- BEUTLER E.- G6PD activity of individual erythrocyte and X chromosomal inactivation.Acad.Press.Ch.1969,3,95.
- 11- BEUTLER E.- Genetic disorders of red cell metabolism. Med.Clin. North Amer. 1969,53,813.
- 12- BEUTLER.E. G6PD deficiency.Brit.J.Haemat.1970,2,117-121.
- 13- BOIVIN P., PIGUET H.,GALAND C.- Anomalies des enzymes de la dégradation du glucose érythrocytaire.Nouv.Rev.Fr. Hémat.1966,6,769-808.
- 14- BOWMAN J.E.- Malaria G6PD deficiency.Brit.Med.J.1964,I,1378.
- 15- BOUSSER J.,CHRISTOL D.,BOIVIN P.- Ictère hémolytique congénitale non sphérocytaire avec déficit en G6PD. Nouv. Rev.Fr.Hémat.1963,4,505.511.

- 16- BOUSSIER J.,BOIVIN P.- L'anémie hémolytique chronique avec
avec déficit en G6PD. B.M.Soc.Med.Hôp.Paris.1964,5,
467-474.
- 17- BREWER G.J.,TARLOV A.R.- Hemolytic action of primaquine
XII.J.Lab.Clin.Med.1961,2.
- 18- BREWER G.J.,TARLOV A.R.,ALVING A.S.- Methaemoglobin
reduction test.JAMA.1962,5,386-388.
- 19- BROK.F.,RAMOT B.- Enzyme activities in human red blood
cells of different age groups.Israël.J.Med.1966,2,291.
- 20- BURKA E.R.,WEAVER Z.- Clinical spectrum of hemolytic
anemia associated with G6PD deficiency.Ann.of.Int.
Med.1966,4,817-825.
- 21- BURKA E.R.- Infection disease : a cause of hemolytic
anemia in G6PD deficiency.Ann.of. Int. Med.1969,
1,222-225.
- 22- CARSON P.E.,FLANAGAN C.L.,ICKES C.E.,ALVING A.S.-
Enzymatic deficiency,in primaquine sensitive ery-
throcytes.Science 1956,3220,484-485.
- 23- CARSON P.E.,FRISCHER H.- G6PD deficiency and related
disorders of the pentose phosphate pathway,AM.J.
Med.1966,5,744-761.
- 24- CORDES W.- Experiences with plasmochin in malaria.15th
Annual report; United Fruit Co.1926,66-71.
- 25 - CHARMOT et Coll.- Fièvre typhoïde, hémoglobinurie et
déficit en G6PD.Marseille med.1965,2,715-718.
- 26- CHILDS B.- Primaquine sensitivity of erythrocytes.Arch.
of Int. Med.1961,2,151-153.
- 27- CHRISTIAENS L.- Un cas d'anémie hémolytique par déficit
en G6PD.Arch.Fr.Ped.1965,5,622.
- 28- COLLOMBEL C. et Coll.- Dépistage systématique à la nais-
sance de trois maladies métaboliques : phénylcétonurie
galactosémie et déficit en G6PD. Cah.Med.Lyon.1970,
33,2633-2643.
- 29- DERN R.J., BEUTLER E.,ALVING A.S.- Hemolytic effects of
primaquine.J.Lab.Clin.Med.1954,2,177-184.

- 30- DODIN A.- Déficiences enzymatiques érythrocytaires.
Cah.Med.Lyon.1970,36,2909-2914.
- 31- DREYFUS J.C.,MALEKNIA N.,KAPLAN J.C.- Recherches sur le déficit en G6PD en France.Nouv. Rev.Fr.Hémat.1964,6,791-802.
- 32- DREYFUS B.-Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires.Rev.Prat.1965,12,3049-3057.
- 33- ESCOBAR M.A.,HELLER P.- Complete erythrocyte G6PD deficiency.Arch.Of Int.Med.1964,3,428-434.
- 34- FAIRBRANKS V.F.,BEUTLER E.- A simple method for detection of G6PD erythrocytes.Blood.1962,5,591-601.
- 35- FONTAN A.,VERGER P.,BATTIN J.J.- Les anémies hémolytiques congénitales par déficit en G6PD.J.Med.Bordeaux.1964,12,1825-1841.
- 36- GELPI A.P.- G6PD deficiency in Seoudite Arabia.Blood.1965,4,486-493.
- 37- GROSOS J.- Contribution à l'étude des anémies hémolytiques par déficit en G6PD.Thèse Paris 1964,315.
- 38- HERZ F.,KAPLAN E.,SCHEYES E.S.- The diagnosis of erythrocyte G6PD deficiency in negro male.Blood 1970,1,90-93.
- 39- HEERES P.A.,ZONDAG H.A.- Anémie hémolytique provoquée par un sulfamide en présence d'un déficit en G6PD.Sen.Hôp.Paris.1961,73,3666-3670.
- 40- JAFFE E.R.- Hereditary hemolytic troubles and erythrocytes deficiency in human men.Blood.1970,1,116-134.
- 41- JIM R.T.- G6PD deficiency in Haway.Acta Haemat.1967,2,94-99.
- 42- KAPLAN J.C., DREYFUS J.C.,BESSIS M.- La structure en mosaïque du chromosome X chez la femme.Nouv.Rev. Fr.Hémat.1965,6,835-850.
- 43- KELLERMEYER R.W.,TARLOV A.,CARSON P.E.- The hemolytic effect of primaquine.J.Lab.clin.Med.1961,58,225-233.
- 44- LAUSEKER C.,HEIDT P.,FISCHER D.- Anémie hémolytique constitutionnelle avec déficit en G6PD.Arch.Fr.Ped.1965,7,789-797.
- 45- LEE C.,TINK A.,ROBIN H.- Neonatal jaundice, two cases associated with G6PD deficiency.Med.J.Austr.1961,8,315-328.

- 46- LESOBRE B.et Coll.- Deux observations de déficit en G6PD révélé au cours d'un traitement par PAS.Sem. Hôp.Paris.1970,20,1361-1368.
- 47- LE XUAN,LE SI QUANG.- Le déficit en G6PD au Viet Nam. Nouv.Rev.Fr.Hémat.1968,6,878-884.
- 48- MARKS P.A.-Aspects biochimiques du vieillissement du globule rouge et de l'anémie hémolytique médicamenteuse.Nouv.Rev.Fr.Hémat.1961,I,900.
- 49- MESSERCHMITT J.SUAUDEAU C.- Le défaut en G6PD en Algérie. Presse Med.1967,31,1596.
- 50- MOTIN J., ROCHE L.,FALCONNET M.F.- Hémolyse aiguë après ingestion de glycérylamino-phénaquine chez un sujet présentant un déficit en G6PD.Lyon.Med.1969,2,73-75.
- 51- MULHENS P.- Die behandlung der naturlichen menschlichen Malaria infektion mit Plasmochin.Naturwissenschaften. 1926,14,1162-1166.
- 52- MURPHY J.R.- Erythrocyte metabolism.J.Lab.Clin.Med.1960, 55,286.
- 53- NAOURI J.A.- Les anémies hémolytiques par déficit en G6PD. Thèse Paris.1965,57.
- 54- NEIMANN H.,DUCAS J.- Les anémies et les ictères par déficit héréditaire en G6PD.Ann.Med.Nancy.1962,I,64-89.
- 55- ORSINI A.,RAYBAUD C.,GIRAUD F.- Le Favisme.Med.Inf. 1964,2,97.
- 56- ORSINI Et Coll.- Etude critique des différentes techniques de dépistage et de détermination des déficits en G6PD. Marseille Med.1969,2,685-688.
- 57- OUDART J.L.- Hénoglobinoses,déficit en G6PD et leurs relations avec le paludisme.Gaz.Med.Fr.1967,2,1687-1711.
- 58- PERRAULT M.,DRY J.,DEBRAY M.- Anémie par déficit en G6PD et Leptospirose.B.M.Soc.Med.Hôp.Paris.1968,6, 545-550.
- 59- PETROVER.- Anémie hémolytique par déficit en G6PD. Thèse Paris 1963,745.

- 60- PHILLIPS S.M., SILVERSEN P.- G6PD deficiency, infection hepatitis, acute hemolysis and renal failure. Ann. of. Int. Med. 1969, I, 64-77.
- 61- SCIALOM C., NAJEAN Y., BERNARD J.- Anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire avec déficit incomplet en 6-phosphogluconate deshydrogénase. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1966, 3, 452-457.
- 62- SERINGE P., KAPLAN J.C., ROEFFEL J.C.- G6PD en clinique Sen. Hôp. Paris. 1968, 19, 1269-1277.
- 63- SNYDER L.M. et Coll.- G6PD "Worcester" a new variant associated with optical atrophy. An. J. Med. 1970, I, 125-132.
- 64- SUAUDEAU C.- Déficit en G6PD. Thèse Marseille 1965, 105.
- 65- TARLOV A.R., BREWER G.J., CARSON P.E., ALVING A.S.- Primaquine sensibility. Arch. of Int. Med. 1962, 2, 209-234.
- 66- VERGNES H., LARROUY G.- Les déficits en G6PD dans les Andes boliviennes. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1967, I, 124-128.
- 67- VILLEMAIN N.- A propos d'un cas d'association de déficit en G6PD et de maladie de Gilbert. Thèse Paris. 1966, 256.
- 68- WAITZ R. et Coll.- Variante Gd (-) "Strasbourg" de la G6PD. Nouv. Rev. Fr. Hémat. 1970, 2, 312-314.
- 69- WESTRINGS D.W., DISCIOTTA G.- Anemia, cataracts and seizures in patient with G6PD deficiency. Arch. of Int. Med. 1966, 4, 385-390.
- 70- YOSHIDA A.- G6PD of human erythrocytes J. Biol. Chem. 1966, 241, 4966.
- 71- YOSHIDA A.- Subunit structure of human G6PD. J. Biol. Gen. 1968, 2, 237.

